

# СЖИМАЕМЫЙ ДОЗАТОР ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ (СДГК) КОМПАНИИ АПТАР ФАРМА: УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ПОДХОД?

■ Дегенхард Маркс,  
■ Маттиас Биркхофф,

Аптар Фарма, подразделение медицинского обеспечения потребителей,  
78315 Радольфцел, Германия

**Дискуссия по поводу использования консервантов пока еще не закончена, однако появляется все больше свидетельств в пользу применения бесконсервантных глазных капель при лечении хронических заболеваний. Например, сухость глаз, болезнь, при которой нарушено образование слезной пленки, все чаще признают воспалительным заболеванием. Здесь консерванты могут обострять состояние. Для лечения умеренных симптомов рекомендуется применение не раздражающих или бесконсервантных слезозаменителей, а для более серьезных случаев использование противовоспалительного подхода станет стандартным лечением. То же самое справедливо и для глаукомы, которая требует пожизненного лечения.**

Такие авторы, как Baudoine и др. показали, что риск возникновения серьезных побочных эффектов у больных глаукомой возрастает пропорционально количеству лекарств с консервантами, применяемых параллельно [лит-ра Baudoine]. Комбинированные лекарственные препараты, которые уменьшают количество необходимых приемов отдельных препаратов, или же использование бесконсервантных глазных капель, разумеется, облегчат страдания больных, а также повысят степень соблюдения предписанной схемы лечения. Ответственные органы, по крайней мере, в Европе, увидели эту проблему, и Европейское Агентство по Лекарствам (ЕМА), напр., продвигает использование бесконсервантных глазных препаратов в самом последнем проекте методических инструкций по педиатрической медицине [лит-ра Метод. указания ЕМА].

Отдавая должное тенденции к использованию местных лекарств, не содержащих консервантов, компания Аптар Фарма в 2006 году начала разработку Сжимаемого Дозатора Глазных Капель (СДГК), многодозового устройства, предназначенного для применения с бесконсервантными глазными каплями [лит-ра Marx и Virkhoff]. Устройство разработали в форме обычного сжимаемого флакона для обеспечения приемлемости у конечного потребителя. Первый коммерческий продукт, зарегистрированный в соответствии с Европейской Директивой по медицинскому оборудованию и использующий СДГК в качестве первичной упаковки, - «VISMED Multi», слезозаменитель фирмы TRB Chemedica, швейцарского произво-

дителя офтальмологических препаратов, появился на рынке в августе 2011 года. К настоящему моменту более 12 миллионов СДГК были проданы в качестве многодозовых бесконсервантных систем для целого ряда продуктов, и много новых проектов находятся а стадии реализации.

Ключевой вопрос, на который мы ответим в этом обзоре, заключается в том, как отдельное устройство может использоваться для широкого спектра лекарственных средств против различных заболеваний и расстройств?

## В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЮТСЯ ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ?

Глазные капли могут значительно отличаться друг от друга и их поведение трудно предсказать. Слезозаменители, применяемые для восполнения слезной пленки, не содержат активных ингредиентов, но отличаются по своим реологическим свойствам, таким как вязкость, в зависимости от потребностей больных, от жидкостей малой вязкости до очень вязких. Глазные капли с активными компонентами, напр., для лечения глаукомы, могут содержать множество вспомогательных веществ для стабилизации композиции, так что содержание активных фармакологических ингредиентов колеблется от мкг до мг на литр. Капельница должна всегда выдавать каплю надлежащего размера, лекарственное средство должно быть устойчивым в ходе хранения и применения, а силы, выделяющие каплю - оставаться в рамках разумного диапазона. Что нужно учитывать при заполнении СДГК лекарственным средством?

### КАК РАБОТАЕТ СДГК

Для того чтобы понять систему, ее гибкость и технические пределы, требуется пояснение принципа ее действия. В ней реализуется чисто механический подход к проблеме предотвращения микробного заражения продукта с использованием, так называемой «технологии наконечника с затвором», специально разработанной системы выпускного клапана, и обеспечением стерильной фильтрации входящего воздуха. Как и любой другой обычный флакон-капельницу, СДГК следует держать под углом или вообще дном вверх для получения капли. Система приводится в состояние готовности сжатием флакона до появления первой капли. В ходе процесса приведения в готовность (сжатия флакона) давление в нем растет и жидкость выдавливается через канал в камеру между штифтом крышки затвора и аппликатором. Как только давление жидкости превышает силу упругости пружины клапана затвора наконечника, штифт крышки затвора отходит назад, открывая отверстие и выделяя жидкость. Специальная форма отверстия обеспечивает образование и выделение капли продукта. Клапан затвора наконечника немедленно закрывается, перемещая штифт крышки затвора вперед, как только давление падает ниже предустановленного предела. Эта функция саморегулируется и предотвращает любой обратный поток в систему, избегая потенциального микробного заражения.



Рис. 1: Компоненты СДГК. Этот микробонепроницаемый пружинный клапанный механизм у отверстия называется «затвор наконечника».

При приведении в действие в наклонном или перевернутом положении содержимое флакона попадает на фильтр. Сторона мембраны фильтра, обращенная к лекарственному средству, обладает сильной гидрофобностью, что предотвращает смачивание мембраны или просачивание лекарства через фильтр. Выдача каплей уменьшает объем содержимого, поэтому необходимо обеспечение восстановления равновесия в контейнере. Упругость флакона возвращает его в первоначальную форму и выравнивает давление, втягивая воздух вовнутрь сквозь фильтр, предотвращающий микробное заражение лекарственного средства со стороны вентилирующего воздуха. Эта функция не зависит от пространственной ориентации устройства.

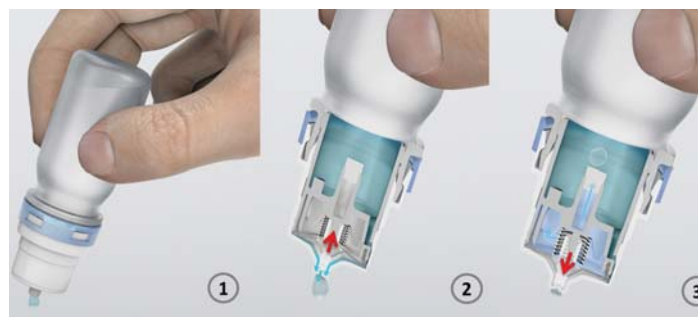


Рис. 2: (1) СДГК приводится в действие как обычный капельный дозатор: Сжатие флакона выводит наружу каплю. (2) При сжатии флакона, жидкое лекарственное средство заставляя затвор наконечника открыть отверстие (красная стрелка), и образуется капля, выводимая наружу. (3) В конце цикла приведения в действие, когда давление в контейнере уменьшается, пружина, распрямляясь, сразу закрывает отверстие. Упругость флакона приводит к засасыванию воздуха через стерильный фильтр во флакон.

### КАК ОБЕСПЕЧИТЬ БЕСПРОБЛЕМНОЕ СРАБАТЫВАНИЕ УСТРОЙСТВА?

При сжатии флакона давление гонит лекарственное средство через специальный канал в камеру у штифта крышки затвора, что затем приводит к открытию клапана затвора наконечника. Для четкой работы системы очень важны диаметр и длина канала между внутренностью флакона и камерой у отверстия. Длину этого канала можно менять так, чтобы сопротивление системы адаптировалось к конкретной вязкости лекарственного средства. Длину можно менять ступенчато - для получения наилучших результатов для данного лекарства. Эту функциональную возможность называют настройкой расхода. Оптимальная настройка расхода для каждого лекарственного средства определяется экспериментально в лаборатории с использованием полных систем с различными предустановленными величинами расхода.

### УСИЛИЕ СРАБАТЫВАНИЯ

Усилие срабатывания для обычных капельных дозаторов, имеющих открытое отверстие, для обработанных консервантами лекарственных средств зависит, в основном, от жесткости флакона, определяющей толщиной материала и его свойствами (напр., более мягкий полиэтилен или более жесткий полипропилен). По сравнению с этими открытыми флаконами, усилие срабатывания у СДГК имеет целых три влияющих фактора: 1. работа затвора наконечника, 2. уровня жидкости во флаконе и 3. жесткости флакона. Как видно из описанного выше, для открытия затвора наконечника нужно создать в системе определенное давление. У первого поколения СДГК сила срабатывания была значительной в связи с необходимостью обеспечения действительно непроницаемого запирания отверстия. Непрерывные усовершенствования и оптимизация продукта существенно понизили силу, которую нужно приложить, повысив исполнительность больных и комфортность процедуры.

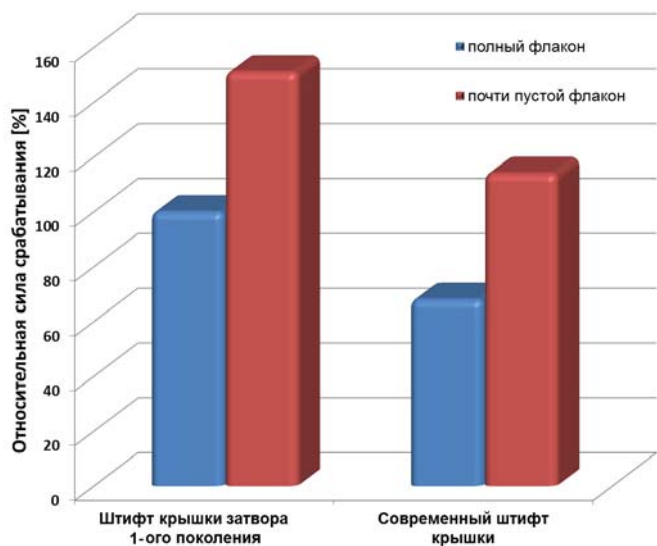


Рис. 3: Усилие срабатывания первоначально используемых систем затворов наконечника в сравнении с улучшенными конфигурациями, при использовании флакона на 10 мл - полного (синие столбики) или почти пустого (красные столбики гистограмм).

Одним из важных факторов, влияющих на усилие срабатывания, является уровень жидкости во флаконе. Полный флакон требует меньшего усилия сжатия для выдачи капли, чем почти пустой. В почти пустом флаконе приходится сжимать больше воздуха, прежде чем будет достигнута величина открывающего давления на выпускной клапан. Поэтому рекомендуется использовать флакон с объемом, максимально приближенным предполагаемому объему содержимого. В настоящее время доступны типоразмеры, начиная с флакона овального сечения из ПЭНП на 10 мл до округлого на 5 мл, для удовлетворения потребностей рынка.

Флаконы для СДГК изготовлены из мягкого полиэтилена. Толщина стенки была подобрана для оптимального баланса между низким усилием срабатывания, паропроницаемостью и достаточной силой упругого восстановления для вентиляции системы.

### СОВМЕСТИМОСТЬ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

При работе с жидкостями в устройствах для их выдачи всегда имеется некий потенциальный риск взаимодействий, которые могут сказаться на устойчивости лекарственного средства или функционировании всей системы. Любые подобные потенциальные риски, связанные с совместимостью, должны рассматриваться на ранних стадиях разработки систем, и тесты на совместимость являются обязательными. Наибольший риск связан с возможностью сорбции активных ингредиентов материалом системы запирания контейнера. Данная система использует термоэластопласт (ТЭП) в выпускном клапане. Фирма Аптар выявила ряд других эластомерных материалов, которые можно применить, если стандартный материал вызывает опасения в отношении совместимости.



Рис. 4: Штырьки затворов для СДГК, изготовленные из различных гибких материалов, и, как опция, защитный клапан для фильтра (внизу).

Как описывалось выше, при применении СДГК лекарственное средство попадает на фильтр. Его гидрофобная мембрана предотвращает возможное нарушение его функций со стороны лекарственного средства. Это справедливо для большинства лекарственных средств. Но существуют и такие лекарства, которые, как известно, имеют очень низкое поверхностное натяжение, что приводит к увлажнению мембраны или даже проникновению в ее поры. Если это происходит то обычно нарушается вентилирование системы, и упругость флакона может оказаться недостаточной для восстановления первоначальной формы. В результате, с каждым последующим использованием необходимая сила сжатия флакона будет расти. Технически проблема с подобными лекарственными средствами решается применением, так называемого, защитного клапана фильтра, небольшого компонента из ТЭП полимера, который надевается поверх фильтра. Это предотвращает контакт лекарственного средства с мембраной фильтра, но не мешает вентилированию системы.

Еще одна тема, связанная с флаконом, касается процедуры стерилизации. Стандартная процедура для стерилизации полиэтилена низкой плотности заключается в облучении гамма лучами до дозы свыше 25 кГр. По некоторым литературным источникам, радиационная стерилизация может сказываться на облученном материале, хотя полиэтилен вполне подходит для этой процедуры. Этиленоксидная (EtO) стерилизация может использоваться для флакона, как альтернативный вариант.

Ввиду своей сложной конструкции капельная часть у СДГК требует радиационной стерилизации. Для СДГК была выработана обоснованная методика гамма-лучевой стерилизации по ISO 11137-1 и 2.





Рис. 5: Флаконы для СДГК, сделанные из ПЭНП, слева овального сечения на 5 мл, круглого сечения на 5 мл (посередине) и 10 миллилитровые круглого сечения (справа).

### КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ ВОКРУГ ОТВЕРСТИЯ

Как описано выше, в конце рабочего цикла клапан затвора наконечника закрывается, перемещая затвор к отверстию и оставляя какое-то количество лекарственного средства, видимое у отверстия. Этот остаток капли (обычно 3-7 мкл) высыхает в течение следующих 4-6 часов, даже если защитный колпачок установлен на место. У ряда лекарственных средств такой остаток жидкости приводит через несколько дней к риску блокировки отверстия вследствие кристаллизации. Этот потенциальный риск можно устранить при помощи пористой подкладки защитного колпачка. Когда такой колпачок снова устанавливается на СДГК после процедуры, подкладка впитывает остаток капли и распределяет содержимое по широкой поверхности. Это ускоряет высыхание и дополнительно понижает риск роста микробов, а также предотвращает кристаллизацию вокруг отверстия. Подходит ли это техническое решение для конкретного лекарственного средства, следует выяснять тщательным тестированием. Необходимо оценить влияние потенциального впитывания капли и скорости высыхания, учитывая при этом предполагаемое количество принимаемых в день доз.



Рис. 6: Новая, полностью автоматизированная сборочная линия СДГК в чистом помещении класса 7 по ISO

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более широкое использование бесконсервантных многодозовых устройств для глазных капель началось в Европе со слезозаменителей. Пациенты и потребители оценили удобство и простоту применения СДГК, что очень важно для дальнейшего успеха этих устройств. Другим важным аспектом для производителей фармацевтической продукции является экономическая эффективность СДГК. Эта система обладает гибкостью, способной удовлетворять условиям применения различных офтальмологических лекарств. Однако при этом для определения оптимальной конфигурации необходимо профессиональное методическое руководство, предоставляемое компанией Аптар Фарма. Предлагаемые технические решения прошли исчерпывающие испытания перед выходом на рынок. Хотя это и является всесторонним обоснованием работы самой системы, оно не может освободить участников рынка от собственных тщательных проверок законченного продукта. При этом контрольная оценка, выполненная компанией Аптар Фарма, значительно облегчает этот процесс и обеспечивает ускорение выхода на рынок. Обеспечение безопасности всегда было предметом особого внимания, разумеется, с специальным акцентом на защите от микробного заражения системы. В конечном счете, ничьи глаза не должны подвергаться опасности.

### ССЫЛКИ

1. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use, 3 January 2013, EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 1.2 [Методические указания по фармакологической разработке лекарств педиатрического назначения, 3 января 2013, EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Ред. 1.2]
2. Baudouin C.etal. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. Eur J Ophthalmol. Epub June 11, 2012 [Baudouin C. и др. Распространенность и факторы риска заболеваний поверхности глаз у пациентов, проходящих длительное лечение от глаукомы или повышенного глазного давления. Европейский Журнал Офтальмологии. формат Epub 11 Июня 2012г]
3. Marx D and Birkhoff M. New Devices for Dispensing Ophthalmic Treatments May Be the Key to Managing the Life Cycles of Established Products. Drug Delivery Technology 2010, 10 (9): 16-21 [Маркс Д. и Биркхофф М. Новые устройства дозирования глазных лекарств могут оказаться ключевым фактором в управлении жизненным циклом утвердившихся на рынке товаров. Технология лекарственной доставки 2010, 10 (9): 16-21]